

# Optimized recovery and minimally invasive liver surgery

Citation for published version (APA):

Wong-Lun-Hing, E. M. (2017). *Optimized recovery and minimally invasive liver surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20170519ewlh>

**Document status and date:**  
Published: 01/01/2017

**DOI:**  
[10.26481/dis.20170519ewlh](https://doi.org/10.26481/dis.20170519ewlh)

**Document Version:**  
Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 11

Summary, discussion and future  
perspectives

## SUMMARY AND DISCUSSION

Liver resection gives patients with colorectal liver metastases the only change of cure. Also for primary malignancies and benign lesions liver resection is a widely accepted treatment. To offer patients the best chance of successful recovery after liver surgery, surgeons not only have to choose the best surgical procedure, but they must also aim for optimal pre-, intra- and post-operative conditions. The laparoscopic technique has been added to the liver surgeon's armamentarium and may be better than the standard technique of open liver resection. An Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programme can standardize and optimize perioperative elements during the patient's admission and support the patient towards a full and accelerated recovery. Perhaps the combination of both laparoscopic liver surgery and an ERAS programme could result in the best outcomes for the patient. Since minimal incisions are a key element of ERAS, minimal invasive surgery may be a key element itself.

This thesis focuses on the current role, dissemination and worldwide adoption of an ERAS programme in liver surgery, the investigation and evaluation of the potential role of specific (new) elements in an ERAS protocol (**Part I**), the implementation status of (laparoscopic) liver surgery from a Dutch and international perspective, and comparison of open and laparoscopic liver surgery in a randomised controlled setting (**Part II**).

### PART I: OPTIMIZED RECOVERY AFTER HEPATIC SURGERY

**Chapter 1** presents an overview of the elements of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programme for liver surgery. For each element the quality of evidence is discussed with a recommendation (*Table 1*).

**Chapter 2** describes the results of an international survey on ways to enhance patient recovery after liver surgery. The survey was sent to hepatopancreatobiliary centres worldwide and questioned liver surgeons on their experience with enhanced recovery programmes and laparoscopic liver surgery. Both strategies are associated with faster recovery and may work synergistically. Results showed that a large majority of HPB centres had experience with laparoscopic liver surgery. The liberal adoption of laparoscopic liver surgery, even in low-volume HPB centres, seemed in conflict with standards of evidence-based practice in the medical community. On the other hand, the dissemination of enhanced recovery programmes in liver surgery was still limited in 2010, although there was substantial support for implementation. Also, liver surgeons considered a randomized controlled trial or a prospective register necessary to compare the outcomes of open and laparoscopic techniques. In the

Netherlands the first laparoscopic liver resections were documented in 1990s, while the first laparoscopic liver resection within an ERAS programme was performed in 2008. Gradually new initiatives have been designed to get prospective and controlled data on open versus laparoscopic liver surgery. Currently, the results of two randomized controlled trials (ORANGE 2 Plus – Trial and Oslo – CoMet Study) are awaited and recently a new consensus statement of international liver surgeons has been published.[2]

**Table 1.** ERAS liver programme recommendations

Element	Evidence level	Recommendation grade
Preoperative counselling	C	Strong
Minimal preoperative fasting	B	Strong
No pre-anaesthetic premedication	A	Weak
Antithrombotic prophylaxis	A	Strong
Antibiotic prophylaxis	A	Strong
Balanced anaesthesia with short-acting agents	C	Strong
Epidural anaesthesia / analgesia	B	Weak
Balanced intraoperative fluid management	A	Strong
Prevention of hypothermia	A	Strong
PONV prophylaxis	C	Strong
Incision of minimal length	C	Strong
No routine drainage of the peritoneal cavity	B	Strong
No nasogastric drainage	A	Strong
Provision of oral analgesia	A	Strong
Prevention of post-operative ileus	C	Weak
Early removal of urinary catheter	D	Weak
Early start oral intake	A	Strong
Early mobilisation	C	Strong

Quality of evidence and recommendations were evaluated according to the GRADE guideline]: A = High, B = Moderate, C = Low, D = Very low.

To assess the outcomes of ERAS protocols applied in liver surgery and published until October 2011, a systematic review of the literature was performed in **Chapter 3**. In total six studies could be included in the analysis. It demonstrated that implementation of an ERAS programme did not affect morbidity, mortality or re-admission rates. Analysis also suggested a reduction in length of stay in favour of patients managed within an ERAS setting. It must be mentioned that the reporting of adherence to the various elements of the protocol was rather low in the included studies, and that this hampered a good comparisons of the studies. Two studies in the systematic review assessed the time to functional recovery, which was significantly lower than total length of stay and can be considered as a more objective outcome. The use of time to functional recovery as a primary outcome measure in future studies was advised in

order to enhance quality and comparability. Also, at the time of this systematic review there were no RCTs available comparing fast-track with standard care. A recent systematic review with inclusion of two RCT's comparing ERAS with conventional care supported the findings of a reduced length of stay and showed even a reduction in medical morbidity.[3]

In **Chapter 4**, European HPB centres were evaluated to assess whether current perioperative practice in hepatic surgery was actually based on ERAS principles. The study was started with the assumption that many centres had already adopted ERAS elements in liver surgery after implementation of fast-track protocols for patients undergoing colonic resection or as part of evidenced-based treatment for patients. The study demonstrated a substantial variation of perioperative care among centres that perform liver resections. Some elements of the ERAS program, e.g., preoperative counseling and minimal preoperative fasting, had already been generally adopted. However, other elements in the perioperative phase, such as avoidance of drains and nasogastric tube, and post-operative phase, e.g. early resumption of oral intake, early mobilization, and use of recovery criteria, could be further optimized. In line with previously reported data, a delay was found between discharge and time to functional recovery (FR).[4, 5] A limitation of the assessment is mainly the retrospective design. However, this design was deliberately chosen so as to not influence the behavior of medical and nursing staff in perioperative care during a full prospective assessment.

An important aspect after liver surgery is safe and effective pain control. Not only will it reduce numerous post-operative complications, it can also facilitate early mobilization and may result in earlier recovery. Pain relief may be a powerful technique to modify surgical stress responses, and it may thereby reduce incidence of post-operative organ dysfunction and improve outcome. Adequate analgesia may also reduce pulmonary complications and post-operative paralytic ileus.[6] Traditionally, post-operative pain is managed with intravenous patient-controlled analgesia (PCA) or with continuous indwelling epidural catheters. In **Chapter 5** we examine the value of intramuscular continuous infusion of bupivacaine (CIB) via a wound catheter combined with intravenous PCA, compared with epidural analgesia after major hepatic surgery. A risk after major liver surgery is the development of post-operative coagulopathy. The use of epidural analgesia may therefore be contraindicated. The combination of CIB + PCA in this study provided pain control equivalent to that of continuous epidural analgesia. No significant differences in the numbers of patients experiencing severe pain were observed between the two groups. Importantly, patients in the CIB + PCA group consumed lower total volumes of opioids, had lower post-operative morbidity and a decreased length of stay. The partly retrospective design and an inherent bias of surgeon preference may have influenced results. On

the other hand, the investigation of a large and uninterrupted cohort of patients submitted to major hepatectomy, and thus at risk for post-operative coagulopathy and the development of epidural hematoma, receiving this type of analgesia has not been previously reported. Continuous infusion of bupivacaine combined with PCA can replace epidural analgesia and can avoid the occurrence of rare complications of epidural analgesia.

The use of abdominal drains is another element in liver surgery still subject of debate. The ERAS programme advocates abandoning standard prophylactic abdominal drainage after partial hepatectomy. Routine drainage may be unnecessary, possibly harmful and uncomfortable for patients. In **Chapter 6** we describe the 10-year experience of tertiary referral centre with a no-drain policy in an ERAS environment with 90-day resection-surface-related (RSR) morbidity and RSR-reinterventions as primary endpoints. An overall 20% surgical morbidity, 15% RSR-complication, and 12% RSR-reintervention rate was observed in 538 patients. The majority of RSR-complications could be managed with radiologic drainage and reoperations were only rarely necessary. Major liver resection was identified as an independent risk factor for RSR-significant morbidity and RSR-reinterventions. These results are in line with results published by other HBP-centres[7-12] and confirm the safety and feasibility of a no-drain policy after partial hepatectomy in an ERAS-based care programme.

## PART II: LAPAROSCOPIC LIVER SURGERY

In **Chapter 7** we present a historical overview on the introduction of laparoscopic liver surgery in the Netherlands. In 1990s the first laparoscopic hepatectomies were performed, but only limited experience was gained in the decade thereafter. Compared to other pioneering countries the Netherlands seemed slow with the implementation of the minimally invasive technique. The initial experience with laparoscopic liver resections was further evaluated with a case-control comparison of patients undergoing open and laparoscopic left lateral sectionectomy (LLS) during 2000-2008. A significant difference in length of hospital stay, blood loss and operation time could be demonstrated in favour of the laparoscopically operated patients without compromising morbidity. Finally, the implementation status of laparoscopic liver surgery during 2010 was examined with a nationwide survey. The 30 out of 37 responding centres performed 966 hepatic resections of which only 49 were laparoscopic resections (5%).

To prospectively evaluate the merits of laparoscopic liver surgery a randomized controlled trial was designed. **Chapter 8** shows the protocol for an international multi-centre randomized controlled study comparing open versus laparoscopic left lateral

sectionectomy (LLS) within an ERAS programme: ORANGE II – Trial. This investigated the added value of laparoscopy in minor hepatectomy. A prospective registry of all patients that were not randomised because of surgeon or patients preference was added to the design of the trial to allow acquisition of an uninterrupted prospective series of patients. Primary endpoint of the trial was time to functional recovery (composite endpoint defined by five criteria). It was hypothesized that time to functional recovery could be reduced by two days in patients undergoing laparoscopic LLS compared to open LLS.

In **Chapter 9** we present the results of the ORANGE II – Trial. From January 2010 to July 2014 a total of 91 patients (24 randomised and 67 prospective registry) were prospectively studied. Although the results showed no reduced time to functional recovery in favour of the laparoscopic group, this first RCT comparing open and laparoscopic LLS in an ERAS setting was not able to definitively conclude on the primary endpoint: time to functional recovery. It had to be stopped prematurely due to slow accrual in the RCT. The main reason for the slow accrual was a clear surgeon's preference for the laparoscopic procedure. Also, this study showed that laparoscopic LLS could be performed with low morbidity, reoperation, readmission and mortality rates. To date there has not been an RCT in liver surgery comparing open and laparoscopic liver surgery and this multicentre attempt to provide strong evidence on open versus laparoscopic LLS is not likely to be repeated. The prospective registry of patients that could not be randomised increases the external validity of this study. Long-term follow up results of this study are awaited.

Finally, in **Chapter 10** we present a protocol for an international randomised controlled trial comparing open versus laparoscopic hemihepatectomy (i.e. major hepatectomy) within an ERAS programme. This study was designed to provide the HPB surgical community with level A evidence on the value of laparoscopic hemihepatectomy. The open procedure to resect the left or right hemiliver is already an accepted treatment for the resection of liver tumours (mostly colorectal liver metastases). There is still debate on the value of laparoscopic technique in major liver resections. It was demonstrated that in expert hands major anatomical laparoscopic liver resections were feasible with good efficacy and safety. However, the results are based on case-series and no prospective controlled evidence is available on short-term, oncologic and patient reported outcomes. The ORANGE II PLUS – trial is now running in several international expert centres and will provide evidence on the primary endpoint: time to functional recovery. Other endpoints to be studied are hospital length of stay, morbidity, mortality, operative parameters (intraoperative blood loss, operation time), patients-reported outcomes (quality of life, body image), oncologic outcomes (time to adjuvant chemotherapy initiation, resection margin, overall five-year survival) and costs.

In summary, this thesis outlines that in modern liver surgery several elements of the proposed ERAS programme have already been implemented. Full use of a fast-track liver protocol is advisable to optimize and accelerate patient recovery. Good adherence to all elements of such a protocol is essential. In addition, new evidence on (liver-surgery) specific perioperative care elements needs to be appreciated and adopted into protocols if feasible. In the Netherlands laparoscopic liver surgery was only minimally implemented compared with other countries until 2010. A controlled comparison of open versus laparoscopic left lateral sectionectomy was unable to definitively conclude on the primary endpoint, time to functional recovery, as the study was stopped prematurely due to slow accrual in the RCT and a clear surgeon preference for laparoscopy. Furthermore, laparoscopic liver surgery has gained popularity among Dutch liver surgeons, and minor laparoscopic liver surgery is now considered standard of care in line with international consensus.[2] Long-term follow-up and ongoing randomized controlled trials will provide more definitive evidence on the merits of major laparoscopic liver surgery, oncologic outcome and patient-reported outcomes.

## FUTURE PERSPECTIVES

### *OPTIMIZED RECOVERY AFTER SURGERY*

Abundant evidence has been presented that ERAS protocols are safe and effective. [3] Surprisingly, an ERAS protocol for liver surgery has not yet been formally established and published. The ERAS society is a leading international body and it has published several evidence-based protocols to support surgeons and other professionals. To ensure standardization of care and to provide patients with optimal perioperative care, it is desirable that a consensus guideline for enhanced recovery after liver surgery is developed by experts. A recent review[3], including recent prospective (randomized controlled) studies[14-16], again confirms improvement of length of stay and post-operative morbidity. Not only is it important for an ERAS liver protocol to be published and embraced by international liver surgeons, it is also key to periodically and systematically re-evaluate elements of the protocol to ensure the protocol is up-to-date and supported by recent literature. New evidence should be evaluated and, if necessary, elements of the protocol should be revised or newly added. The ERAS society should adopt a leading role in this process, thereby propagating standardization and an evidenced-based approach of patient care.

In the introduction current elements of the ERAS protocol in liver surgery have been described and assessed based on the available evidence. Examples of new elements that could be evaluated for adoption in previously described ERAS liver protocols[5,



14, 15, 17] are the use of a pulmonary recruitment manoeuvre (manual inflations of the lung with the patient in Trendelenburg position) to reduce post-operative pain after liver surgery[18], stimulation of gut function with gum chewing[19], other methods of post-operative analgesia with fewer side-effects (transversus abdominis plane block[20], wound catheters[21-23]), and medication attenuating the stress response[24]. Most post-operative elements are introduced to the patient upon return on the ward. However, some patients stay up to 24 hours in the recovery room. Besides provision of good pain control, it may be possible to implement other elements already in the recovery room. ERAS elements that may be introduced there are early intake, providing chewing gum and early mobilization. Some individual elements in fast-track programmes, such as advancement of oral intake, early mobilization and laparoscopic surgery, have been associated with early recovery after colon cancer surgery[25]. However, if all elements are successfully achieved, it is more likely that not one single element in the multimodal ERAS programmes will result in the much desired accelerated recovery of patients, but the implementation of a programme as a whole. As shown in colorectal surgery, there may also be a synergetic effect of ERAS combined with laparoscopy.[26]

Once a protocol has been implemented it is important to maintain a good adherence to the protocol to ensure consistent benefit for the patient.[27] This adherence, however, is the main problem in optimization of recovery. During the initial phase of implementation all involved personnel are keen and alert to adhere to all elements. After the initial implementation adherence to the protocol guidelines should be maintained by post-implementation strategies, such as periodic evaluation and education.[28] It has already been proven in colonic surgery, that a structured implementation strategy can result a good sustainability.[29]

### *LAPAROSCOPIC LIVER SURGERY*

The minimally invasive approach for liver surgery is here to stay. The last few years it several studies have shown that, besides minor laparoscopic liver surgery, also major laparoscopic liver surgery is associated with similar or improved short-term outcome compared with open major hepatectomy.[30] In expert hands intraoperative blood loss, complications, and conversions rate are more than acceptable for laparoscopic left hemihepatectomy.[31] A recent meta- analysis comparing case-matched laparoscopic liver resections to open liver resections (N = 2900 cases) demonstrated no increased mortality and significantly less complications, transfusions, blood loss, and hospital stay in favor of laparoscopic liver resection.[32] In the recent Morioka consensus minor laparoscopic liver resection was confirmed to be standard practice. A still increasing number of surgeons are adopting the laparoscopic technique. With regards to major laparoscopic liver resection experts judged that the introduction is

still in an exploration phase, and cautious diffusion is still warranted.[2] The international experts joining the consensus further advised participation and encouraged participation in already open prospective trials and registries. Currently on-going trials are therefore supported by the experts in the field of (laparoscopic) liver surgery. In the near future more evidence on the value of laparoscopic hepatectomy will be provided by the results of the ORANGE 2 Plus - Trial (Chapter 10) and the Oslo-CoMet study[33]. The ORANGE 2 Plus – Trial compares open versus laparoscopic hemihepatectomy within an ERAS programme and the Oslo-CoMet study compares laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. Both studies will give liver surgeons more solid evidence regarding laparoscopic major liver surgery, oncologic outcome, long-term follow-up, costs and patient-reported outcomes.

During the conception of this thesis there has also been a shift in surgical strategy regarding the extent of hepatic resection. Besides the discussion on the technique (laparoscopic versus open), there is also an increasing interest in parenchymal saving strategies.[34, 35] A two-stage approach or formal liver resection may be less frequently required with the advancements of intraoperative imaging and operating techniques.[36] Occurrence of post-operative liver failure is to be prevented, but oncologic margins should be respected.[37, 38] A parenchyma-sparing strategy and accurate preoperative prediction of the function of the future remnant liver are the future for a tailored approach for each patient.

Improved levels of evidence, standardized reporting of outcomes, and assuring proper training are the next challenges of laparoscopic liver surgery.[32] Not only can RCT's or other prospective studies add to the continuing development of laparoscopic liver surgery, also the critical appraisal of hepatectomies performed in the past can improve quality. Auditing by national or international associations will give liver surgeons insight into the quality of their own operations, but also into the performance of other colleagues. (International) benchmarks may be defined for outcome parameter, such as mortality, morbidity and R0-resection margins. Ultimately, this continuing evaluation could result in centralization of (laparoscopic) liver surgery, as large volume centres may perform better than centres performing only a limited number of (laparoscopic) resections per year. A good example of a well functioning auditing system is the Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA). On 1st July 2013 the Dutch Hepatobiliary Audit (DHBA) was started, which resulted in the publication of the first annual report. Future reports will provide insight in the actual quality of liver surgery in the Netherlands.

The ultimate goal for a surgeon would be to have a tailored approach for each candidate for liver surgery. This is a future in which the surgeon is able to select patients fit enough to undergo surgery, in which he is able to predict individual operative

risks and in which he is able to predict post-operative outcomes. The selection of patients in liver surgery is an important issue. Not only do surgeons have to determine resectability, it is also vital to assess the patient's ability to tolerate the operation and to predict whether removal of liver disease will improve long-term survival.[39] Recent developments aim on assessing and improving the patients' preoperative fitness before surgery. A 4-week prehabilitation programme can improve cardiopulmonary exercise testing and QoL before liver resection. Consequently, this may impact on perioperative outcome.[40] Further studies are necessary, but in the future a predefined cut-off value in patients undergoing hepatic resection may be used for predicting which patients will experience morbidity or are fit enough to undergo surgery.[41] A completely different approach to select patient for liver surgery and to predict outcome is the use of "big" data. Nowadays patient data is more and more readily available in digital patient files, electronic case record forms and prospective registries. These data could lead to large database that may be used for risk-modelling.

## REFERENCES

1. Guyatt, G.H., A.D. Oxman, R. Kunz, et al., Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336(7652): p. 1049-51.
2. Wakabayashi, G., D. Cherqui, D.A. Geller, et al., Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg*, 2015. 261(4): p. 619-29.
3. Hughes, M.J., S. McNally, and S.J. Wigmore, Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*, 2014. 16(8): p. 699-706.
4. Maessen, J., C.H. Dejong, J. Hausel, et al., A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg*, 2007. 94(2): p. 224-31.
5. van Dam, R.M., P.O. Hendry, M.M. Coolsen, et al., Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg*, 2008. 95(8): p. 969-75.
6. Kehlet, H. and K. Holte, Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*, 2001. 87(1): p. 62-72.
7. Fong, Y., M.F. Brennan, K. Brown, et al., Drainage is unnecessary after elective liver resection. *Am J Surg*, 1996. 171(1): p. 158-62.
8. Fuster, J., J.M. Llovet, J.C. Garcia-Valdecasas, et al., Abdominal drainage after liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*, 2004. 51(56): p. 536-40.
9. Liu, C.L., S.T. Fan, C.M. Lo, et al., Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg*, 2004. 239(2): p. 194-201.
10. Gurusamy, K.S., K. Samraj, and B.R. Davidson, Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. *Cochrane database of systematic reviews*, 2007(3): p. CD006232.
11. Imamura, H., Y. Seyama, N. Kokudo, et al., One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*, 2003. 138(11): p. 198-206; discussion 1206.
12. Jarnagin, W.R., M. Gonen, Y. Fong, et al., Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*, 2002. 236(4): p. 397-406; discussion 406-7.
13. Stoot, J.H., R.M. van Dam, O.R. Busch, et al., The effect of a multimodal fast-track programme on outcomes in laparoscopic liver surgery: a multicentre pilot study. *HPB (Oxford)*, 2009. 11(2): p. 140-4.
14. Jones, C., L. Kelliher, M. Dickinson, et al., Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *Br J Surg*, 2013. 100(8): p. 1015-24.
15. Ni, C.Y., Y. Yang, Y.Q. Chang, et al., Fasttrack surgery improves postoperative recovery in patients undergoing partial hepatectomy for primary liver cancer: A prospective randomized controlled trial. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(6): p. 542-7.
16. Schultz, N.A., P.N. Larsen, B. Klarskov, et al., Evaluation of a fast-track programme for patients undergoing liver resection. *Br J Surg*, 2013. 100(1): p. 138-43.
17. Connor, S., A. Cross, M. Sakowska, et al., Effects of introducing an enhanced recovery after surgery programme for patients undergoing open hepatic resection. *HPB (Oxford)*, 2013. 15(4): p. 294-301.
18. Pergialiotis, V., D.E. Vlachos, K. Kontzoglou, et al., Pulmonary recruitment maneuver to reduce pain after laparoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*, 2015. 29(8): p. 2101-8.
19. Ho, Y.M., S.R. Smith, P. Pockney, et al., A meta-analysis on the effect of sham feeding following colectomy: should gum chewing be included in enhanced recovery after surgery protocols? *Dis Colon Rectum*, 2014. 57(1): p. 15-26.
20. Johns, N., S. O'Neill, N.T. Ventham, et al., Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*, 2012. 14(10): p. e635-42.
21. Bertoglio, S., F. Fabiani, P.D. Negri, et al., The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth Analg*, 2012. 115(6): p. 1442-50.

22. Raines, S., C. Hedlund, M. Franzon, et al., Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res*, 2014. 53(1-4): p. 43-60.
23. Bell, R., S. Pandanaboyana, and K.R. Prasad, Epidural versus local anaesthetic infiltration via wound catheters in open liver resection: a meta-analysis. *ANZ J Surg*, 2015. 85(1-2): p. 16-21.
24. Srinivasa, S., A.A. Kahokehr, T.C. Yu, et al., Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*, 2011. 254(2): p. 183-91.
25. Vlug, M.S., S.A. Bartels, J. Wind, et al., Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? *Colorectal Dis*, 2012. 14(8): p. 1001-8.
26. Vlug, M.S., J. Wind, M.W. Hollmann, et al., Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best peri-operative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg*, 2011. 254(6): p.868-75.
27. Feroci, F., E. Lenzi, M. Baraghini, et al., Fasttrack colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis*, 2013. 28(1): p. 103-9.
28. Ament, S.M., F. Gillissen, A. Moser, et al., Identification of promising strategies to sustain improvements in hospital practice: a qualitative case study. *BMC Health Serv Res*, 2014. 14: p. 641.
29. Gillissen, F., S.M. Ament, J.M. Maessen, et al., Sustainability of an enhanced recovery after surgery program (ERAS) in colonic surgery. *World J Surg*, 2015. 39(2): p. 526-33.
30. Lin, N.C., H. Nitta, and G. Wakabayashi, Laparoscopic major hepatectomy: a systematic literature review and comparison of 3 techniques. *Ann Surg*, 2013. 257(2): p. 205-13.
31. Belli, G., B. Gayet, H.S. Han, et al., Laparoscopic left hemihepatectomy a consideration for acceptance as standard of care. *Surg Endosc*, 2013. 27(8): p. 2721-6.
32. Cirià, R., D. Cherqui, D.A. Geller, et al., Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*, 2016. 263(4): p. 761-77.
33. Fretland, A.A., A.M. Kazaryan, B.A. Bjornbeth, et al., Open versus laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases (the Oslo-CoMet Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015. 16: p. 73.
34. Gold, J.S., C. Are, P. Kornprat, et al., Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg*, 2008. 247(1): p. 109-17.
35. Torzilli, G., F. Procopio, F. Botea, et al., One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery*, 2009. 146(1): p. 60-71.
36. Abdalla, E.K., T.W. Bauer, Y.S. Chun, et al., Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*, 2013. 15(2): p. 19-30.
37. Donadon, M., F. Procopio, and G. Torzilli, Tailoring the area of hepatic resection using inflow and outflow modulation. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(7): p. 1049-55.
38. Fisher, S.B., P.J. Kneuert, R.M. Dodson, et al., A comparison of right posterior sectorectomy with formal right hepatectomy: a dual-institution study. *HPB (Oxford)*, 2013. 15(10): p. 753-62.
39. Weiss, M.J. and M.I. D'Angelica, Patient selection for hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2012. 3(1): p. 3-10.
40. Dunne, D.F., S. Jack, R.P. Jones, et al., Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection. *Br J Surg*, 2016. 103(5): p. 504-12.
41. Kasivisvanathan, R., N. Abbassi-Ghadi, A.D. McLeod, et al., Cardiopulmonary exercise testing for predicting postoperative morbidity in patients undergoing hepatic resection surgery. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(7): p. 637-43.

# Chapter 12

Nederlandse samenvatting

### SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Leverresectie biedt patiënten met colorectale levermetastasen de enige vorm van behandeling met kans op genezing. Ook voor primaire maligniteiten en goedaardige tumoren is leverresectie een algemeen geaccepteerde behandeling. Om patiënten een zo goed mogelijke kans op herstel te bieden, moeten chirurgen niet alleen kiezen voor de beste operatieve benadering, ze dienen ook te streven naar optimale pre-, intra- en postoperatieve condities. De laparoscopische techniek is de afgelopen decennia toegevoegd aan het armentarium van de leverchirurg en deze laparoscopische benadering is mogelijk beter dan de standaard open leverresectie. Een Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programma, ookwel fast-track of versneld herstel na chirurgie protocol genoemd, zorgt voor de standaardisatie en optimalisatie van elementen in de zorg rondom leverchirurgie en draagt bij aan een sneller herstel. Mogelijk zorgt de combinatie van laparoscopische leverchirurgie met een ERAS programma voor de beste uitkomsten voor de patiënt.

Dit proefschrift onderzoekt de huidige rol, disseminatie en wereldwijde adoptie van het ERAS programma binnen de leverchirurgie, bekijkt en evalueert de potentiële rol van specifieke (nieuwe) elementen binnen een ERAS protocol (**Deel I**), bestudeert de rol van (laparoscopische) leverchirurgie vanuit een Nederlands en internationaal perspectief, en vergelijkt open en laparoscopische leverchirurgie in een gerandomiseerde en gecontroleerde omgeving (**Deel II**).

### DEEL I: VERBETERD HERSTEL NA LEVERCHIRURGIE

**Hoofdstuk 1** biedt een overzicht van de elementen binnen het Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programma voor leverchirurgie. Voor elk element wordt er een aanbeveling gegeven op basis van de kwaliteit van het beschikbare wetenschappelijk bewijs (*Tabel 1*).

**Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van een internationale enquête over optimalisatie van herstel na leverchirurgie. Deze enquête werd wereldwijd verstuurd naar hepatopancreatobiliaire (HPB) chirurgische centra en vroeg leverchirurgen naar hun ervaringen met ERAS programma's en laparoscopische leverchirurgie. Beide strategieën worden geassocieerd met sneller herstel en mogelijk werken ze synergistisch. De resultaten van de enquête toonden aan dat een grote meerderheid van de HPB centra al ervaring had met laparoscopische leverchirurgie. Deze liberale adoptie van laparoscopische leverchirurgie, zelfs in laag-volume centra, leek tegen de standaard van de evidence-based werken binnen de gezondheidszorg in te gaan. Opmerkelijk is dat, ondanks het feit dat er voldoende wetenschappelijk bewijs voor handen is, in

2010 de disseminatie van ERAS programma's binnen de leverchirurgie nog beperkt was. Verder gaven de leverchirurgen aan dat een gerandomiseerde studie of een prospectieve registratie noodzakelijk was om de uitkomsten na open en laparoscopische leverchirurgie goed met elkaar te kunnen vergelijken.

**Table 1.** ERAS liver programma aanbevelingen

Element	Bewijs niveau	Aanbevelings graad
Preoperatieve voorlichting	C	Sterk
Beperkt preoperatief vasten	B	Sterk
Geen anesthesiologische premedicatie	A	Zwak
Antitrombose profylaxe	A	Sterk
Antibiotica profylaxe	A	Sterk
Evenwichtige anesthesie met kortwerkende medicatie	C	Sterk
Epidurale pijnstilling	B	Zwak
Gebalanceerde intra-operatieve vochttoediening	A	Sterk
Preventie van hypothermie	A	Sterk
PONV profylaxe	C	Sterk
Incisie van minimale lengte	C	Sterk
Geen standaard gebruik van abdominale drain	B	Sterk
Geen neus-maagsonde	A	Sterk
Standaard orale pijnstilling	A	Sterk
Preventie van postoperatieve ileus	C	Zwak
Vroege verwijdering van urinekatheters	D	Zwak
Vroege start van orale intake	A	Sterk
Vroege mobilisatie	C	Sterk

Kwaliteit van bewijs en aanbevelingen volgens de GRADE richtlijnen: A = Hoog, B = Gemiddeld, C = Laag, D = Zeer laag.

In Nederland werden de eerste laparoscopische leverresecties uitgevoerd in de jaren '90, terwijl de eerste laparoscopische leverresectie binnen een ERAS programma pas in 2008 werd verricht. Geleidelijk zijn er nieuwe initiatieven ontstaan om prospectieve en gecontroleerde data te verkrijgen om open en laparoscopische leverchirurgie met elkaar te vergelijken. Momenteel worden de resultaten van twee gerandomiseerde controleerde studies (ORANGE 2 Plus – Trial en Oslo – CoMet Study) verwacht en is er recentelijk een consensus statement van een internationale groep leverchirurgen gepubliceerd.[2]

Om het resultaat van de invoering van het ERAS programma binnen de leverchirurgie te kunnen evalueren, hebben we een systematische review van de literatuur tot en met oktober 2011 verricht in **Hoofdstuk 3**. In deze systematisch review konden 6 studies worden geïncludeerd voor verdere analyse. Het werd duidelijk dat de implementatie van een ERAS programma binnen de leverchirurgie geen nadelige effecten



had op de morbiditeit, mortaliteit of het aantal heropnames. De analyse liet ook een mogelijk reductie van de opnameduur zien na implementatie van een ERAS programma. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de zorg, zoals beschreven in de elementen binnen het ERAS protocol, niet altijd goed werd nageleefd in de verschillende onderzoeken. Door de verschillende mate van compliance binnen de verschillende studies zijn de geïnccludeerde studies minder goed met elkaar te vergelijken. Twee studies in de systematische review bekeken de tijd tot functioneel herstel (functional recovery, FR). Deze bleek significant korter dan de totale opnameduur en FR kan worden beschouwd als een objectievere uitkomstmaat. We adviseren om in toekomstige studies tijd tot functioneel herstel als primaire uitkomstmaat te gebruiken om zo de kwaliteit en vergelijkbaarheid te verbeteren. Een recentere systematisch review, waarin twee RCT's werden opgenomen waarin ERAS met conventionele zorg werd vergeleken, ondersteunt de eerder aangetoonde afname in opnameduur en een reductie in morbiditeit.[3]

In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of Europese HPB centra daadwerkelijk perioperatieve zorg aanbieden die gebaseerd is op de ERAS principes. De studie ging uit van de hypothese dat de meeste centra elementen uit het ERAS programma al hadden geïmplementeerd binnen de leverchirurgie, aangezien ook het ERAS programma voor colorectale chirurgie al binnen deze ziekenhuizen was ingevoerd. Binnen de onderzochte ziekenhuizen was er substantiële variatie in de perioperatieve zorg bij leverchirurgie. Bepaalde elementen van het ERAS programma, zoals preoperatieve voorlichting en beperkte preoperatief vasten, waren algemeen ingevoerd. Van andere elementen binnen de perioperatieve en postoperatieve zorg bleek daarentegen dat ze verder geoptimaliseerd konden worden. Wij observeerden bijvoorbeeld, dat drains en neus-maagsondes nog frequent standaard werden gebruikt, dat er postoperatief geen gebruik werd gemaakt van ontslagcriteria, dat patiënten pas laat mobiliseerden en dat patiënten pas laat tijdens hun opname een normaal dieet werd aangeboden. Ook werd er vertraging gezien tussen het moment van functioneel herstel en het daadwerkelijk ontslag. Dit komt overeen met resultaten van eerdere studies.[4, 5] Een beperking van deze studie is de retrospectieve opzet, echter hier is met opzet voor gekozen om het gedrag van de medische staf en verpleging niet te beïnvloeden.

Een belangrijk aspect na leverchirurgie is veilige en effectieve pijnstilling. Goede pijnstilling kan de chirurgische geïnduceerde stress beïnvloeden en zal niet alleen zorgen voor een afname van postoperatieve complicaties, het kan ook zorgen voor snellere mobilisatie en een mogelijk sneller herstel. Zo kan adequate pijnstilling zorgen voor een afname in pulmonale complicaties en het optreden van postoperatieve ileus (stoppen of vertragen van darmpassage).[6] Traditioneel wordt postoperatieve pijnstilling verstrekt via intraveneuze patiënt-gecontroleerde pijnstilling (PCA) of via

epidurale katheters. In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we de waarde van intramusculaire continue infusie van bupivacaïne (CIB) via wondkatheters gecombineerd met intraveneuze PCA versus epidurale pijnstilling na majeure leverresectie ( $\geq 3$  segmenten). Een risico na majeure leverresectie is het optreden van een postoperatieve stollingsstoornis. Om deze reden kan epidurale pijnstilling gecontra-indiceerd zijn. De combinatie van CIB + PCA bleek, vergeleken met epidurale pijnstilling, equivalente pijnstilling te kunnen bieden. Er waren geen significante verschillen tussen in het aantal patiënten met ernstige postoperatieve pijn. De patiënten in de CIB + PCA groep kregen totaal minder opiaten, hadden minder complicaties en een kortere opnameduur. Het retrospectieve design en de aanwezigheid van een chirurg-bias kan de resultaten hebben beïnvloed. Anderzijds, een groot en ononderbroken cohort van patiënten met dit type postoperatieve analgesie (CIB + PCA) die een majeure leverresectie ondergingen is niet eerder beschreven. Continue infusie van bupivacaïne gecombineerd met PCA lijkt een goed alternatief te zijn voor epidurale pijnstilling en mogelijke zeldzame complicaties van epidurale analgesie kunnen hiermee vermeden worden.

Het ERAS programma stelt dat er niet routinematig een abdominale drain moet worden achtergelaten na partiële leverresectie ("no-drain" beleid). Het routinematig plaatsen van deze drains kan onnodig, mogelijk schadelijk en oncomfortabel zijn voor patiënten. Het gebruik van abdominale drains na leverchirurgie is nog steeds onderwerp van discussie. In **Hoofdstuk 6** beschrijven we 10-jaar ervaring van een tertiair HPB-centrum met een "no-drain" beleid binnen een ERAS programma. Primaire uitkomstmaten van deze studie waren 90-dagen resectie-oppervlak gerelateerde (ROG) morbiditeit and ROG-reïnterventies. Totaal werd er 20% chirurgische morbiditeit, 15% ROG-complicaties en 12% ROG-reïnterventies geobserveerd bij 538 patiënten die een leverresectie ondergingen. De meerderheid van de ROG-complicaties konden worden behandeld met radiologisch drainage en re-operaties waren maar zelden noodzakelijk. Majeure ( $\geq 3$  segmenten) leverresectie werd geïdentificeerd als een onafhankelijk risicofactor voor het ontstaan van significante ( $\geq$ Dindo-Clavien graad 3a) ROG-morbiditeit en de noodzaak van ROG-reïnterventies. De resultaten van deze studie komen overeen met de resultaten gepubliceerd door andere HPB-centra [7-12] en bevestigen de veiligheid en haalbaarheid van een "no-drain" beleid binnen een ERAS programma.

## DEEL II: LAPAROSCOPISCHE LEVERCHIRURGIE

**Hoofdstuk 7** geeft een historisch overzicht van de introductie van laparoscopische leverchirurgie in Nederland. In de jaren '90 werden de eerste laparoscopische leverresecties verricht, maar een decennium later was de ervaring met deze techniek nog

beperkt. Vergeleken met andere pionierende landen bleek Nederland langzaam met de implementatie van de minimaal invasieve techniek binnen de leverchirurgie. De initiële ervaring met laparoscopische leverchirurgie is verder geëvalueerd met een case-control onderzoek, waarin open en laparoscopische resecties van leversegment 2 – 3 (laparoscopic left lateral sectionectomy (LLS)) tijdens 2000-2008 werden vergeleken. We observerden een significant verschil in opnameduur, bloedverlies, en duur van de operatie in het voordeel van laparoscopische geopereerde patiënten. Tevens was de morbiditeit tussen de groepen vergelijkbaar. Tot slot is de implementatiestatus van de laparoscopische leverchirurgie in 2010 onderzocht middels een nationale enquête. Er waren 30 responderende centra (37 centra aangeschreven) die in totaal 966 leverresectie verichtten, echter maar 49 (5%) van deze resecties werden laparoscopisch uitgevoerd.

Om prospectief de waarde van laparoscopische leverchirurgie te kunnen onderzoeken is er een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep (RCT) opgezet. **Hoofdstuk 8** toont het protocol voor deze internationale multicentrum studie. In deze studie wordt open met laparoscopische leversegment 2-3 resectie (= LLS, Left lateral resection) vergeleken binnen een ERAS programma: de ORANGE II – studie. Naast de gerandomiseerde groepen is er ook een prospectieve registratie van patiënten, die niet gerandomiseerd konden worden door voorkeur van de chirurg of patiënt, toegevoegd. Deze toevoeging zorgt ervoor dat er een ononderbroken prospectieve serie van patiënten kan worden onderzocht. Het primaire eindpunt van de studie is tijd tot functioneel herstel (een samengesteld eindpunt bestaande uit vijf criteria). De hypothese is dat de tijd tot functioneel herstel in de groep patiënten die een laparoscopische LLS ondergaat twee dagen korter is dan bij de patiënten in de open LLS groep.

In **Hoofdstuk 9** presenteren we de resultaten van de ORANGE II – studie. Tussen januari 2010 en juli 2014 werden in totaal 91 patiënten geïncludeerd (24 patiënten in de RCT en 67 patiënten in het prospectieve register). Hoewel de resultaten geen reductie in tijd tot functioneel herstel ten faveure van de laparoscopische groep lieten zien, kon uit deze eerste RCT waarin open met laparoscopische leverchirurgie werd vergeleken geen definitieve conclusie worden getrokken. De studie werd voortijdig gestaakt door een te trage inclusie van gerandomiseerde patiënten. De belangrijkste reden van trage inclusie was een duidelijke voorkeur van chirurgen voor de laparoscopische procedure (laparoscopische LLS). Deze studie liet wel zien dat laparoscopische leversegment 2-3 resecties konden worden uitgevoerd met een lage morbiditeit, weinig re-operaties en heropnames, en een lage mortaliteit. Tot op heden zijn er nog geen andere gerandomiseerde studies die open en laparoscopische leverchirurgie vergelijken. Deze multicentrum RCT zal waarschijnlijk niet nogmaals worden opgezet. De toevoeging van een prospectief register aan de studie zorgde

voor een verhoging van de externe validiteit. De lange-termijn resultaten van deze studie worden nog verwacht.

Tot slot wordt er in **Hoofdstuk 10** een protocol gepresenteerd voor een internationale RCT die open en laparoscopische hemihepatectomie vergelijkt binnen een ERAS programma (de ORANGE II Plus – studie). De open procedure om de linker of rechter hemilever te verwijderen is reeds een geaccepteerde operatie voor de behandeling van levertumoren (meestal colorectale metastasen). De waarde van laparoscopische leverchirurgie bij majeure resectie (>3 segmenten) is nog onduidelijk. In de handen van ervaren leverchirurgen lijkt majeure laparoscopische leverresectie ook veilig en haalbaar. De resultaten zijn echter gebaseerd op case-series en prospectief gecontroleerd bewijs ten aanzien van de korte termijn, oncologische en patiënt-gerapporteerde resultaten is niet voorhanden. The ORANGE II PLUS – studie loopt momenteel in verschillende internationale HPB-centra en heeft als primair eindpunt: tijd tot functioneel herstel. Andere eindpunten die worden bestudeerd zijn de opnameduur, morbiditeit, mortaliteit, operatieve parameters (bloedverlies, operatieduur), patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (kwaliteit van leven, cosmetiek), oncologische uitkomsten (tijd tot start adjuvante chemotherapie, resectie marge, algemene 5-jaars overleving) en kosten.

Samenvattend laat dit proefschrift zien dat binnen de moderne leverchirurgie verschillende elementen van een ERAS-programma al geïmplementeerd zijn. Een volledige implementatie van een versneld herstel programma voor leverchirurgie wordt aanbevolen om het herstel van de patiënten te optimaliseren en te versnellen. Voor een optimaal resultaat is goede naleving essentieel en eventuele nieuwe evidence-based inzichten ten aanzien van (nieuwe) elementen binnen de perioperatieve zorg moeten kritisch worden bekeken en toegepast.

In Nederland was de laparoscopische leverchirurgie tot 2010 nog maar minimaal geïmplementeerd. Laparoscopische leverchirurgie is de laatste jaren populairder geworden onder Nederlandse leverchirurgen. Kleine leverresecties, waaronder de segment 2-3 resectie, dienen volgens een internationale consensus bij voorkeur laparoscopische uitgevoerd te worden.[2] Uit een prospectieve gecontroleerde studie naar open versus laparoscopische segment 2-3 leverresecties konden helaas geen definitieve conclusies worden getrokken, omdat de studie voortijdig werd gestopt door een te lage inclusie in de RCT en een duidelijke voorkeur van chirurgen voor de laparoscopische benadering. Een nog lopende RCT zal in de toekomst waarschijnlijk beter bewijs leveren over de waarde van laparoscopie bij majeure leverchirurgie, oncologische en patiënt-gerapporteerde eindpunten.

## TOEKOMSTIGE PERSPECTIEVEN

### *OPTIMALISATIE VAN HERSTEL NA CHIRURGIE*

Er is inmiddels veel wetenschappelijk bewijs beschikbaar dat ERAS protocollen veilig en effectief zijn.[3] Het is daarom bijzonder dat een ERAS protocol voor leverchirurgie nog niet formeel is vastgelegd en gepubliceerd. De ERAS society is een toonaangevende internationale organisatie die een aantal evidence-based protocollen gepubliceerd heeft om chirurgen en andere professionals te ondersteunen. Om de zorg rondom leverchirurgie te standaardiseren is het wenselijk dat er een consensusrichtlijn voor optimaal herstel na leverchirurgie ontwikkeld wordt door deskundigen. Een recente review[3], inclusief recente prospectieve (gerandomiseerde gecontroleerde) studies [14-16], bevestigt opnieuw een kortere opnameduur en afname van postoperatieve morbiditeit. Het is niet alleen belangrijk dat een ERAS lever protocol wordt gepubliceerd en geaccepteerd door internationale leverchirurgen. Het is ook van belang om regelmatig en systematisch elementen van het protocol te evalueren om er zo voor te zorgen dat het protocol up-to-date is en ondersteund wordt door recente literatuur. Onderdelen van het protocol dienen zo nodig te worden herzien en nieuw elementen kunnen worden toegevoegd. De ERAS society moet hierin een leidende rol nemen, zodat standaardisatie en een evidence-based benadering van de patiëntenzorg wordt uitgedragen.

In de inleiding van dit proefschrift zijn de huidige elementen van het ERAS-protocol in de leverchirurgie beschreven en gewaardeerd op basis van de beschikbare publicaties. Voorbeelden van nieuwe elementen die mogelijk kunnen worden toegevoegd aan eerder beschreven ERAS lever protocollen [5, 14, 15, 17] zijn: het gebruik van een pulmonale rekrutering manoeuvre (handmatig beademingen van de long met de patiënt in Trendelenburg) om postoperatieve pijn te verminderen chirurgie [18], stimulering van de darmfunctie met kauwgom [19], implementatie van andere methoden van postoperatieve pijnstilling met minder bijwerkingen (transversus abdominis blokkade [20], wondkatheters [21-23]) en het gebruik van medicatie ter vermindering van de stressrespons[24]. De meeste postoperatieve elementen uit het ERAS programma worden geïntroduceerd bij terugkomst van de patiënt na zijn operatie op de afdeling. Sommige patiënten blijven echter tot 24 uur na de operatie op de verkoeverkamer. Naast het verschaffen van goede pijnbestrijding is het mogelijk om andere elementen al op de verkoeverkamer te introduceren: vroeg drinken van water, het kauwen van kauwgom en vroege mobilisatie. Bevordering van orale inname, vroege mobilisatie en laparoscopische chirurgie, zijn geassocieerd met vroeg herstel na een operatie.[25]

Indien alle elementen met succes worden nageleefd, is het waarschijnlijk dat niet een enkel element, maar het gehele multimodale ERAS programma leidt tot het gewenste versnelde herstel. Zoals aangetoond binnen de colorectale chirurgie, kan er ook een synergetisch effect ontstaan wanneer het ERAS protocol wordt gecombineerd met laparoscopie.[26] Na implementatie is het belangrijk om een zorgprogramma goed te blijven naleven zodat een blijvend voordeel voor de patiënt kan worden gegarandeerd.[27] Deze naleving van het protocol is helaas het belangrijkste probleem in het proces van optimalisatie van herstel. Tijdens de eerste fase van de uitvoering van een nieuw zorgprogramma zijn alle betrokken medewerkers enthousiast en alert om zich te houden aan de richtlijn. Na de initiële implementatie dient naleving te worden gehandhaafd met post-implementatiestrategieën, zoals periodieke evaluaties en onderwijs.[28] Er is al aangetoond in de colonchirurgie dat een gestructureerde implementatie strategie kan resulteren in een goede duurzaamheid.[29]

### LAPAROSCOPISCHE LEVERCHIRURGIE

De minimaal invasieve benadering voor leverchirurgie is inmiddels niet meer weg te denken. De afgelopen jaren is aangetoond in verschillende case-series dat naast de kleine laparoscopische leverchirurgie, ook majeure laparoscopische leverresecties geassocieerd worden met gelijke of verbeterde korte termijn resultaten.[30] In ervaren handen zijn het intra-operatieve bloedverlies, de complicaties en het conversie percentage meer dan acceptabel voor de laparoscopische linker hemihepatectomie.[31] Een recente meta-analyse, waarin laparoscopische leverresecties case-matched werden vergeleken met open leverresecties (N = 2900), liet geen verhoogde mortaliteit en aanzienlijk minder complicaties, transfusies, bloedverlies en een korter verblijf in het ziekenhuis zien in het voordeel van laparoscopische chirurgie.[32] In de recente Morioka consensus werd bevestigd dat de laparoscopische benadering van kleine leverresecties als de standard dient te worden beschouwd. Met betrekking tot de majeure laparoscopische leverresecties ( $\geq 3$  segmenten) oordeelden experts dat de introductie nog in een verkennende fase zit en dat voorzichtige disseminatie van de techniek nog steeds gerechtvaardigd is.[2] De internationale experts die betrokken waren bij de consensus adviseerden, dat participatie en deelname aan lopende prospectieve studies en registraties wenselijk is. In de nabije toekomst zal er meer wetenschappelijk bewijs beschikbaar komen over de waarde van laparoscopische leverresecties, zodra de resultaten van de ORANGE 2 Plus - Trial (hoofdstuk 10) en de Oslo-Comet studie [33] worden gepubliceerd. De ORANGE 2 Plus - Trial vergelijkt open met laparoscopische hemihepatectomie binnen een ERAS-programma en de Oslo-Comet studie vergelijkt laparoscopische versus open leverresecties voor colorectale metastasen. Beide studies zullen leverchirurgen vermoedelijk een beter inzicht verschaffen ten aanzien van de plaats van (majeure) laparoscopi-

sche leverchirurgie op het gebied van oncologische uitkomsten, lange-termijn follow-up, de kosten en de patiënt-gerapporteerde uitkomsten.

Tijdens het schrijven van dit proefschrift is er een verschuiving van chirurgische strategie ontstaan ten aanzien van de omvang van de leverresectie. Naast de discussie over de techniek (laparoscopische versus open) is er ook een toenemende focus op leverparenchym besparende technieken.[34, 35] Een two-stage of formele leverresectie blijkt minder vaak nodig te zijn door de verbetering van de intra-operatieve beeldvorming en technieken.[36] Tevens dient postoperatief leverfalen voorkomen te worden, maar moeten oncologische marges worden gerespecteerd.[37, 38] Een parenchym-sparende strategie met een nauwkeurige preoperatieve voorspelling van de functie van de toekomstige restlever lijkt de toekomst voor een “tailored” benadering.

Beter wetenschappelijke ondersteuning, gestandaardiseerde rapportage van de resultaten, en het garanderen van een goede training zijn de volgende uitdagingen voor de laparoscopische leverchirurgie.[32] Niet alleen RCT's of andere prospectieve studies kunnen bijdragen aan een verdere ontwikkeling van laparoscopische leverchirurgie, ook de kritische beoordeling van leverresecties uitgevoerd in het verleden kan de kwaliteit verbeteren. Controle door nationale of internationale verenigingen zal leverchirurgen inzicht geven in de kwaliteit van hun eigen operaties, maar ook in de prestaties van andere collega's. (International) benchmarks kunnen worden gedefinieerd voor belangrijke uitkomsten, zoals mortaliteit, morbiditeit, en R0-resectiemarges. Uiteindelijk kan deze continue evaluatie leiden tot centralisatie van (laparoscopische) leverchirurgie. Mogelijk presteren groot-volume centra beter dan centra met slechts een beperkt aantal (laparoscopisch) leverresecties per jaar. Een goed voorbeeld van een goed functionerend controlesysteem is het Nederlands Instituut voor Clinical Auditing (DICA). Op 1 juli 2013 werd de Nederlandse Lever-Audit (DHBA) gestart en dit heeft geresulteerd in de publicatie van de eerste rapportages. Toekomstige verslagen zullen inzicht bieden in de werkelijke kwaliteit en kwantiteit van de leverchirurgie in Nederland.

Het uiteindelijke doel is om een aanpak op maat te kunnen bieden voor elke patiënt die leverchirurgie dient te ondergaan. Dit is een toekomst waarin de chirurg in staat is om patiënten te selecteren die fit genoeg zijn om geopereerd te worden, waarin hij individuele operatie risico's kan voorspellen en waarin hij de postoperatieve uitkomsten nauwkeurig kan inschatten. De selectie van patiënten in de leverchirurgie is een belangrijke kwestie. Niet alleen dienen chirurgen de resectabiliteit te bepalen, ook is het essentieel om in te kunnen schatten of een patiënt een operatie aankan. Tevens is het wenselijk om te kunnen voorspellen of de operatie de lange-termijn overleving verbetert.[39] Recente ontwikkelingen op dit gebied zijn gericht op de preoperatieve

beoordeling en verbetering van de conditie van de patiënt. Een 4-weeks prehabilitatie programma kan de cardiopulmonale inspanningstesten en de kwaliteit van leven voor leverresectie verbeteren. Dit kan vervolgens van invloed zijn op perioperatieve uitkomsten.[40] Verder onderzoek op dit gebied is nog noodzakelijk, maar in de toekomst kan mogelijk een vooraf gedefinieerde cut-off waarde worden gebruikt voor patiënten die leverchirurgie dienen te ondergaan om zodoende te kunnen voorspellen welke patiënten een verhoogd risico lopen op complicaties en welke patiënten fit genoeg zijn om geopereerd te worden.[41] Een geheel andere benadering om patiënten voor leverchirurgie te selecteren en om uitkomsten te voorspellen is het gebruik van "big" data. Tegenwoordig zijn patiëntgegevens steeds directer beschikbaar in de digitale patiëntendossiers, elektronische onderzoeksformulieren en prospectieve registers. Deze gegevens kunnen leiden tot grote databases die kunnen worden gebruikt voor het opstellen van risicomodellen.



### REFERENCES

1. Guyatt, G.H., A.D. Oxman, R. Kunz, et al., Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336(7652): p. 1049-51.
2. Wakabayashi, G., D. Cherqui, D.A. Geller, et al., Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg*, 2015. 261(4): p. 619-29.
3. Hughes, M.J., S. McNally, and S.J. Wigmore, Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*, 2014. 16(8): p. 699-706.
4. Maessen, J., C.H. Dejong, J. Hausel, et al., A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg*, 2007. 94(2): p. 224-31.
5. van Dam, R.M., P.O. Hendry, M.M. Coolsen, et al., Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg*, 2008. 95(8): p. 969-75.
6. Kehlet, H. and K. Holte, Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*, 2001. 87(1): p. 62-72.
7. Fong, Y., M.F. Brennan, K. Brown, et al., Drainage is unnecessary after elective liver resection. *Am J Surg*, 1996. 171(1): p. 158-62.
8. Fuster, J., J.M. Llovet, J.C. Garcia-Valdecasas, et al., Abdominal drainage after liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*, 2004. 51(56): p. 536-40.
9. Liu, C.L., S.T. Fan, C.M. Lo, et al., Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg*, 2004. 239(2): p. 194-201.
10. Gurusamy, K.S., K. Samraj, and B.R. Davidson, Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. *Cochrane database of systematic reviews*, 2007(3): p. CD006232.
11. Imamura, H., Y. Seyama, N. Kokudo, et al., One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*, 2003. 138(11): p. 198-206; discussion 1206.
12. Jarnagin, W.R., M. Gonen, Y. Fong, et al., Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*, 2002. 236(4): p. 397-406; discussion 406-7.
13. Stoot, J.H., R.M. van Dam, O.R. Busch, et al., The effect of a multimodal fast-track programme on outcomes in laparoscopic liver surgery: a multicentre pilot study. *HPB (Oxford)*, 2009. 11(2): p. 140-4.
14. Jones, C., L. Kelliher, M. Dickinson, et al., Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *Br J Surg*, 2013. 100(8): p. 1015-24.
15. Ni, C.Y., Y. Yang, Y.Q. Chang, et al., Fasttrack surgery improves postoperative recovery in patients undergoing partial hepatectomy for primary liver cancer: A prospective randomized controlled trial. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(6): p. 542-7.
16. Schultz, N.A., P.N. Larsen, B. Klarskov, et al., Evaluation of a fast-track programme for patients undergoing liver resection. *Br J Surg*, 2013. 100(1): p. 138-43.
17. Connor, S., A. Cross, M. Sakowska, et al., Effects of introducing an enhanced recovery after surgery programme for patients undergoing open hepatic resection. *HPB (Oxford)*, 2013. 15(4): p. 294-301.
18. Pergialiotis, V., D.E. Vlachos, K. Kontzoglou, et al., Pulmonary recruitment maneuver to reduce pain after laparoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*, 2015. 29(8): p. 2101-8.
19. Ho, Y.M., S.R. Smith, P. Pockney, et al., A meta-analysis on the effect of sham feeding following colectomy: should gum chewing be included in enhanced recovery after surgery protocols? *Dis Colon Rectum*, 2014. 57(1): p. 115-26.
20. Johns, N., S. O'Neill, N.T. Ventham, et al., Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*, 2012. 14(10): p. e635-42.
21. Bertoglio, S., F. Fabiani, P.D. Negri, et al., The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth Analg*, 2012. 115 (6): p. 1442-50.

22. Raines, S., C. Hedlund, M. Franzon, et al., Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res*, 2014. 53(1-4): p. 43-60.
23. Bell, R., S. Pandanaboyana, and K.R. Prasad, Epidural versus local anaesthetic infiltration via wound catheters in open liver resection: a meta-analysis. *ANZ J Surg*, 2015. 85(1-2): p. 16-21.
24. Srinivasa, S., A.A. Kahokehr, T.C. Yu, et al., Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*, 2011. 254(2): p. 183-91.
25. Vlug, M.S., S.A. Bartels, J. Wind, et al., Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? *Colorectal Dis*, 2012. 14(8): p. 1001-8.
26. Vlug, M.S., J. Wind, M.W. Hollmann, et al., Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg*, 2011. 254(6): p. 868-75.
27. Feroci, F., E. Lenzi, M. Baraghini, et al., Fasttrack colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis*, 2013. 28(1): p. 103-9.
28. Ament, S.M., F. Gillissen, A. Moser, et al., Identification of promising strategies to sustain improvements in hospital practice: a qualitative case study. *BMC Health Serv Res*, 2014. 14: p. 641.
29. Gillissen, F., S.M. Ament, J.M. Maessen, et al., Sustainability of an enhanced recovery after surgery program (ERAS) in colonic surgery. *World J Surg*, 2015. 39(2): p. 526-33.
30. Lin, N.C., H. Nitta, and G. Wakabayashi, Laparoscopic major hepatectomy: a systematic literature review and comparison of 3 techniques. *Ann Surg*, 2013. 257(2): p. 205-13.
31. Belli, G., B. Gayet, H.S. Han, et al., Laparoscopic left hemihepatectomy a consideration for acceptance as standard of care. *Surg Endosc*, 2013. 27(8): p. 2721-6.
32. Cirià, R., D. Cherqui, D.A. Geller, et al., Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*, 2016. 263(4): p. 761-77.
33. Fretland, A.A., A.M. Kazaryan, B.A. Bjornbeth, et al., Open versus laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases (the Oslo-CoMet Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015. 16: p. 73.
34. Gold, J.S., C. Are, P. Kornprat, et al., Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg*, 2008. 247(1): p. 109-17.
35. Torzilli, G., F. Procopio, F. Botea, et al., One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery*, 2009. 146(1): p. 60-71.
36. Abdalla, E.K., T.W. Bauer, Y.S. Chun, et al., Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*, 2013. 15(2): p. 19-30.
37. Donadon, M., F. Procopio, and G. Torzilli, Tailoring the area of hepatic resection using inflow and outflow modulation. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(7): p. 1049-55.
38. Fisher, S.B., P.J. Kneuert, R.M. Dodson, et al., A comparison of right posterior sectorectomy with formal right hepatectomy: a dual-institution study. *HPB (Oxford)*, 2013. 15(10): p. 753-62.
39. Weiss, M.J. and M.I. D'Angelica, Patient selection for hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2012. 3(1): p. 3-10.
40. Dunne, D.F., S. Jack, R.P. Jones, et al., Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection. *Br J Surg*, 2016. 103(5): p. 504-12.
41. Kasivisvanathan, R., N. Abbassi-Ghadi, A.D. McLeod, et al., Cardiopulmonary exercise testing for predicting postoperative morbidity in patients undergoing hepatic resection surgery. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(7): p. 637-43.